

METILMERCÚRIO E NEURODESENVOLVIMENTO: UMA ABORDAGEM DE BIOLOGIA DE SISTEMAS

Alana C. Panzenhagen¹

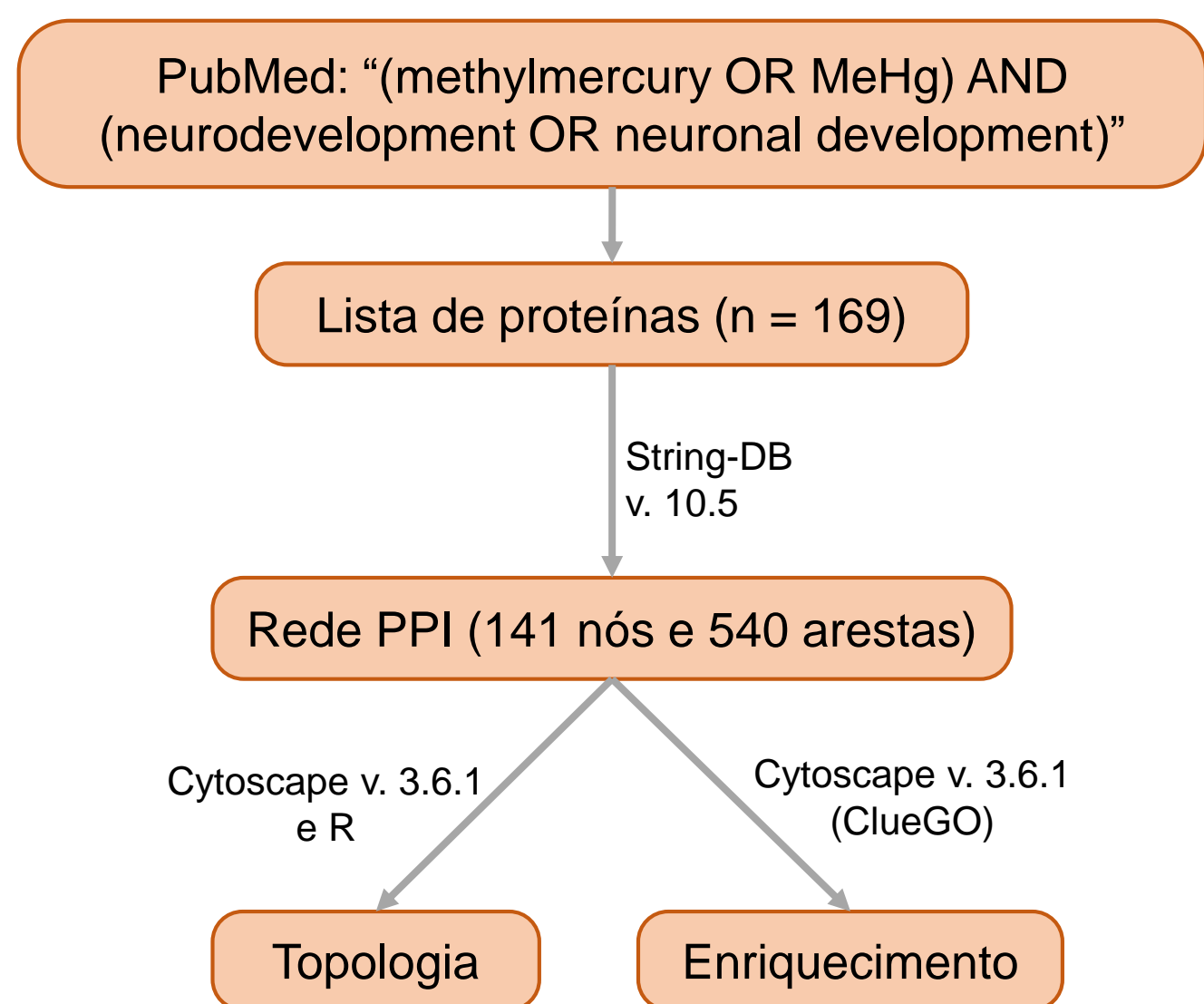
Orientador: José C. F. Moreira¹

¹Centro de Estudos em Estresse Oxidativo (Laboratório 32), Programa de Pós Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil. E-mail: alana.castro@ufrgs.br

INTRODUÇÃO

O MeHg é um composto tóxico e biocumulativo que causa prejuízo ao desenvolvimento cognitivo e neuronal. As populações humanas são expostas ao MeHg principalmente através do consumo de peixe. A interação do MeHg com proteínas chave para os processos metabólicos pode elucidar mecanismos através dos quais esse composto age. O objetivo do presente estudo é utilizar a abordagem de biologia de sistemas, construindo redes de interação proteína-proteína a partir de dados da literatura. Essa análise busca encontrar as proteínas-alvo, cuja perturbação impactaria o sistema biológico mais gravemente.

METODOLOGIA



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Alguns parâmetros importantes da análise topológica são a centralidade (closeness centrality) e o grau de conectividade (degree) de cada um dos nós (proteínas). Um maior fluxo de informação passa por nós com alto valor relativo de centralidade. Dessa forma, montamos uma nova rede com as 10 proteínas mais centrais (Figura 1). Para encontrar alvos ainda mais específicos, a intersecção existente entre as 10 proteínas mais centrais e as 10 proteínas com maior conectividade foi destacada (Figura 2). Ademais, uma análise de enriquecimento da rede original foi realizada a partir de dados do Gene Ontology, mostrando os principais processos biológicos associados às proteínas estudadas (Figura 3).

Figura 1. Redes de interação proteína-proteína. Rede completa de metilmercúrio e neurodesenvolvimento, com 141 nós (esquerda). Rede indicando as dez proteínas com maior valor relativo de *closeness centrality* (esquerda). Tom escuro = maior *degree*, tom claro = menor *degree*. Tamanho dos nós proporcional a *closeness centrality*.

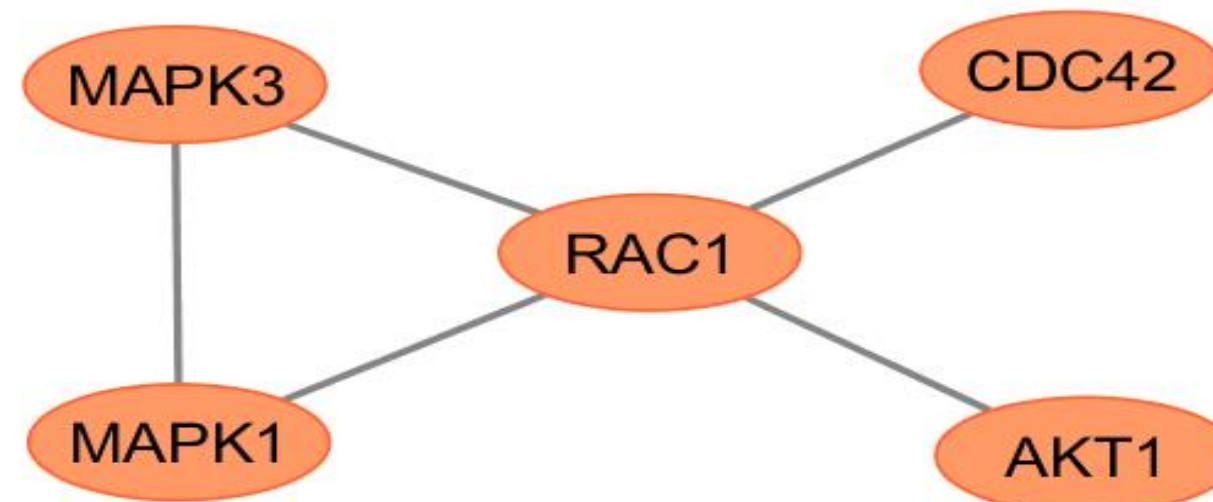
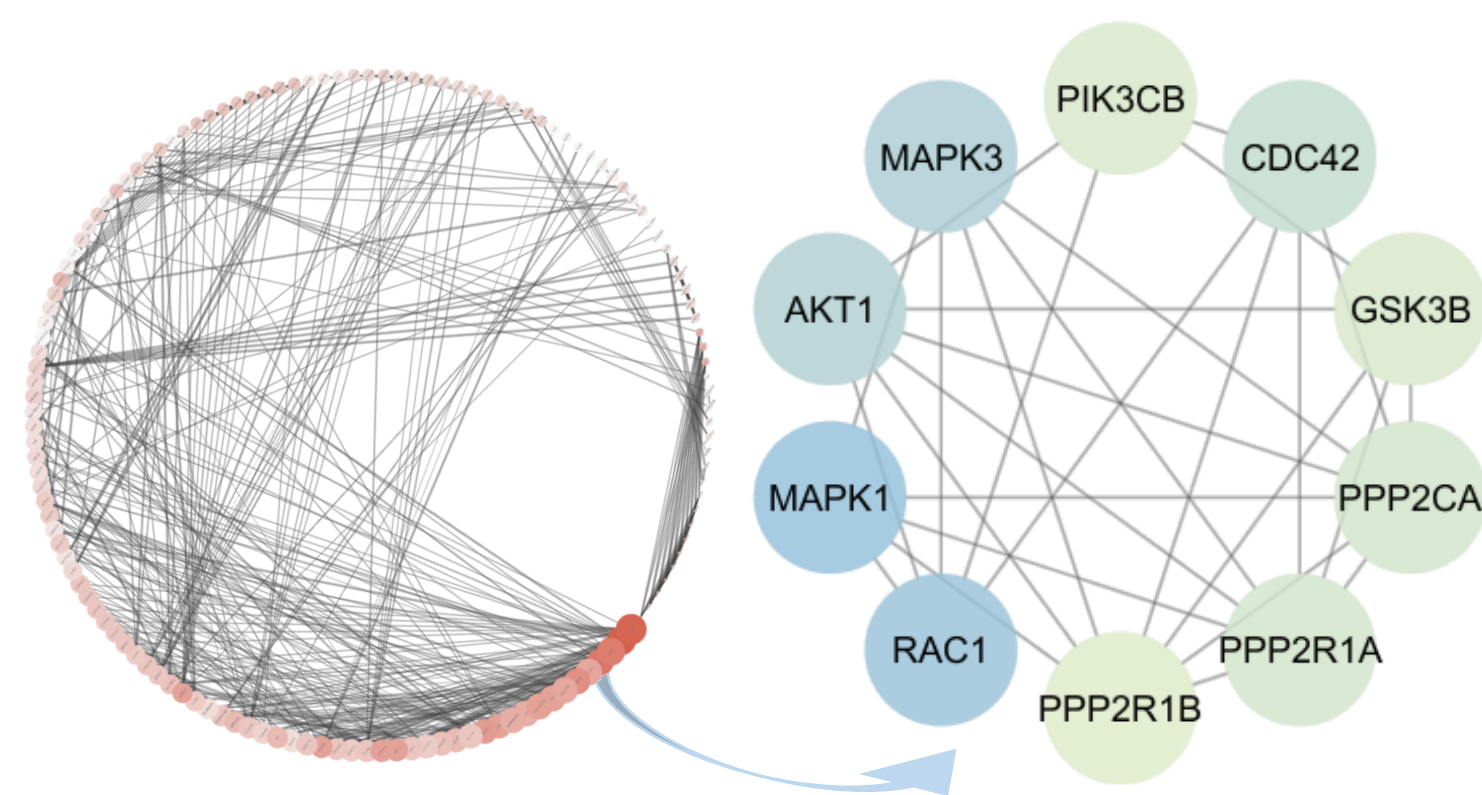


Figura 2. Rede de interação proteína-proteína destacando aquelas na intersecção existente entre as 10 proteínas com maior *degree* e as 10 proteínas com maior *closeness centrality*.

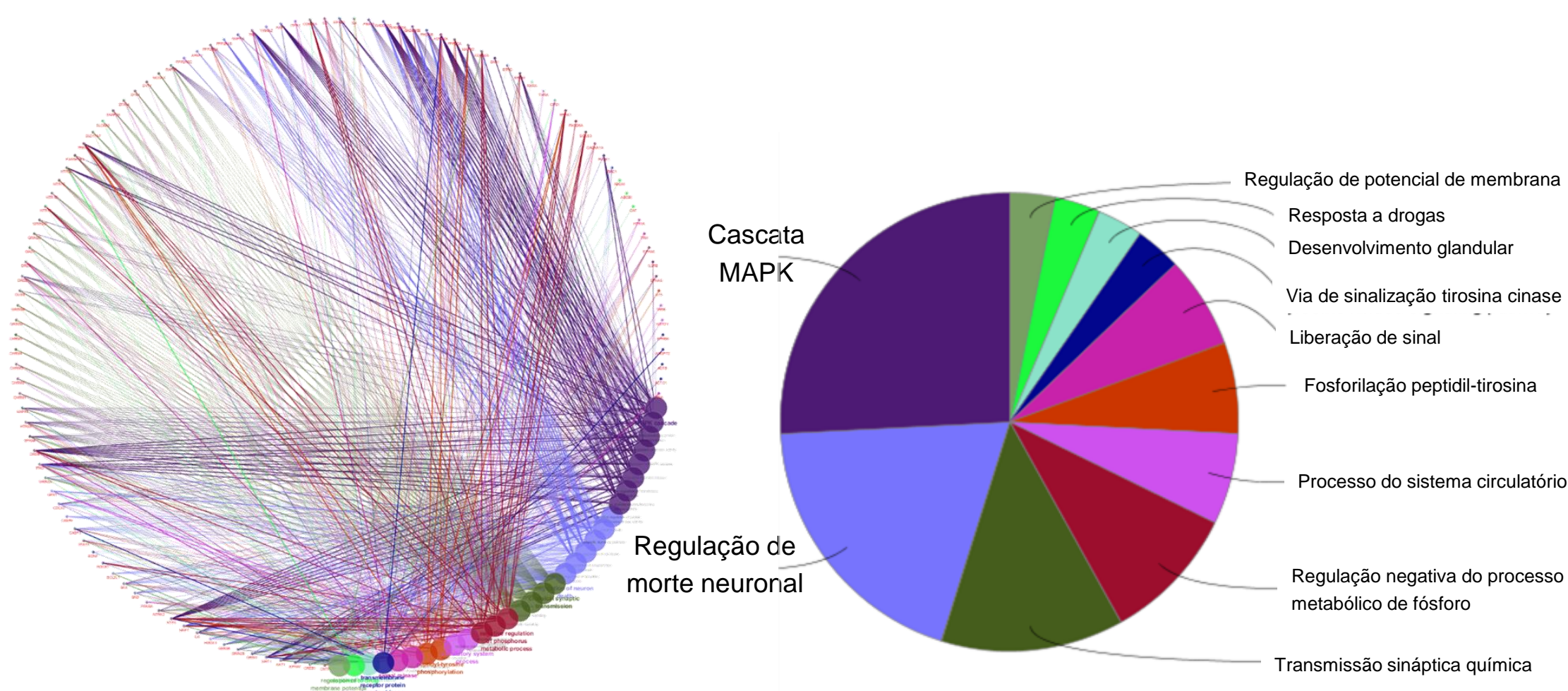


Figura 3. Resultados de enriquecimento de acordo com a base Gene Ontology. Rede de interação proteína-proteína representando as associações entre nós e processos biológicos (esquerda). Gráfico demonstrativo da relação de porcentagem entre os principais processos biológicos encontrados na rede.

CONCLUSÕES

As análises permitem concluir que existe um set de proteínas dentre aquelas relacionadas a MeHg e neurodesenvolvimento que parece ter um papel mais proeminente na manutenção da estrutura da rede. O fluxo de informação e a conectividade da rede está mais pronunciado em RAC1, AKT1, MAPK1, CDC42 e MAPK3. Além disso, o processo de regulação de morte neuronal e a via das MAPK possui um maior número de proteínas associadas. Portanto, essas proteínas deveriam ser alvo de estudos subsequentes e podem ser chave na explicação do mecanismo neuroquímico de toxicidade do MeHg.

PERSPECTIVAS

Investigar mais profundamente as proteínas e vias ou processos associados, bem como buscar a confirmação dessas alterações em ratos tratados com MeHg.